

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

17 Veröffentlichungsnummer:

**0 373 103  
A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89810825.3

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/19, A61K 31/205**

22 Anmeldetag: 01.11.89

30 Priorität: 10.11.88 CH 4167/88

71 Anmelder: **CIBA-GEIGY AG**  
**Klybeckstrasse 141**  
**CH-4002 Basel(CH)**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
13.06.90 Patentblatt 90/24

72 Erfinder: **Affolter, Heidi, Dr.**  
**Zwinglistrasse 29**  
**CH-4127 Birsfelden(CH)**

84 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

54 Flüssige orale Formulierung.

57 Gegenstand der Erfindung ist eine wässrige orale pharmazeutische Zubereitung von Diclofenac, die zur Behandlung von Schmerzzuständen und entzündlichen Prozessen verwendet werden kann, sowie die Herstellung einer solchen Zubereitung.

**EP 0 373 103 A1**

Xerox Copy Centre

**BEST AVAILABLE COPY**

## Flüssige orale Formulierung

Die Erfindung betrifft eine wässrige orale pharmazeutische Zubereitung von Diclofenac, ihre Verwendung und Herstellung.

Diclofenac mit der chemischen Bezeichnung o-(2,6-Dichloranilino)-phenylelessigsäure ist als potentes Analgetikum und Antirheumatikum bekannt und wird beispielsweise im US Patent Nr. 3,558,690 beschrieben.

Ziel vielfacher Bemühungen war es, für diesen Wirkstoff eine wässrige, individuell dosierbare orale Darreichungsform zu entwickeln, die einen neutralen bzw. angenehmen Geschmack aufweist, und darüberhinaus in befriedigender Masse lagerstabil ist, um dem Arzt sowie dem Patienten eine sinnvolle Alternative zu anderen oralen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen.

Von Diclofenac ist bekannt, dass es einen bitteren Geschmack hat und ein kratzendes Gefühl im Hals hervorruft. Weiterhin hat sich als nachteilig herausgestellt, dass bei Verwendung üblicher wässriger oraler Lösungen schwer wasserlösliche Hydrate gebildet werden, die zu Ausfällungen führen. Ferner ist bekannt, dass Diclofenac insbesondere in saurer Lösung zum 1-(2,6-Dichlorphenyl)-indolin-2-on cyclisiert. Somit sind entsprechende wässrige pharmazeutische Formulierungen von Diclofenac nicht ausreichend lagerstabil und würden folglich nicht die Kriterien für die Registrierung als Arzneimittel erfüllen.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, eine wässrige orale pharmazeutische Zubereitung von Diclofenac zu entwickeln, die die genannten Nachteile nicht aufweist.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäße Zubereitung gelöst. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass ein pH-Bereich gewählt wird, in dem der Wirkstoff die geringste Wasserlöslichkeit aufweist und dass Diclofenac in suspendierter Form vorliegt.

Bei Verwendung derartiger wässriger Formulierungen wird überraschenderweise insbesondere keinerlei prohibitive Indolinonbildung festgestellt. Auch weisen solche Zubereitungen einen angenehmen Geschmack auf und erzeugen im Hals kein kratzendes Gefühl.

Die bevorzugte Wirkstoffkonzentration der erfindungsgemäßen Zubereitung beträgt etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-%, insbesondere etwa 1 bis etwa 5 Gew.-%, in erster Linie etwa 1 Gew.-%.

Der erfindungsgemäße pH-Bereich liegt insbesondere zwischen etwa 2 und etwa 3,5, vorzugsweise zwischen etwa 2,5 und etwa 3,5, und wird durch an sich bekannte pharmazeutisch verwendbare Säuren bzw. Puffersysteme eingestellt. Als pharmazeutisch verwendbare Säuren kommen vorzugsweise Carbonsäuren, wie Essig-, Malon-, Fumar-, Malein-, Bernstein-, Milch-, Wein- oder in erster Linie Zitronensäure in Frage. Beispiele für derartige Puffersysteme sind Natriumcitrat/HCl- oder Zitronensäure/Phosphat-Puffer.

Entsprechende Applikationsformen der erfindungsgemäßen Suspension sind Tropfen, Mixturen, Säfte oder Sirupe, die auch in Dosiseinheitenformen zur Anwendung gelangen können.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann weitere pharmazeutisch verwendbare Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, beispielsweise Konservierungsmittel, Antioxidantien, Aromen, Farbstoffe, Süßungsmittel, Suspensionsstabilisatoren und/oder Netzmittel.

Als Konservierungsmittel, die vor Befall von Mikroorganismen schützen, kommen Benzoesäure oder deren Salze, wie Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze, 4-Hydroxy-benzoesäureester, wie 4-Hydroxybenzoesäuremethyl-, -ethyl- oder -propylester (PHB-Ester), Phenole, wie tert.-Butyl-4-methoxy- oder 2,6-Di-tert.-butyl-4-methyl-phenol, Phenylniederalkanele, Benzylalkohol, 4-Chlor- oder 2,4-Dichlorbenzylalkohol, 2-Phenylethanol, oder 3-Phenylpropanol, Chlorhexidindiacetat oder -digluconat, Thiabendazol, ferner Nitrofur, quartäre Ammoniumhalogenide, wie Alkoniumbromid, Benzalkoniumchlorid, Cetrimoniumbromid, Phenododeciniumbromid oder Cetylpyridiniumchlorid, oder in erster Linie Sorbinsäure, z.B. mit einem Anteil von etwa 0,01 bis etwa 0,1 Gew.-%, in Frage.

Geeignete Antioxidantien, die oxidative Prozesse inhibieren sollen, sind beispielsweise Sulfite, wie Alkalimetallsulfite, -hydrogensulfite oder -pyrosulfite, z.B. die entsprechenden Natrium- oder Kaliumsalze, Thiodipropionsäure, Thioglykol, Thiomilchsäure, Glutathion, vorzugsweise jedoch Cystein, Ascorbinsäure und deren Ester, z.B. Ascorbinsäuremyristat, -palmitat oder -stearat, oder Gallussäureester, wie -propyl-, -octyl- oder dodecylester, z.B. mit einem Anteil von etwa 0,01 bis etwa 0,1 Gew.-%. Gegebenenfalls können Synergisten, wie Zitronen-, Citracon-, Phosphor- oder Weinsäure, beigemischt werden.

Zur Geschmacksverbesserung dienen als Aromen z.B. etherische Öle, insbesondere solche aus Früchten, wie Orangen, Pomeranzen-, Mandarinen- oder Citronenöle, ferner Zuckercoleur.

Geeignete Farbstoffe sind beispielsweise Indigotin I (blau), Amarant (rot), Gelborange S (orange), Tartrazin XX (gelb) oder Chlorophyll (grün).

Als Süßungsmittel, welche z.B. in Sirupen in hoher Konzentration vorliegen, kommen beispielsweise Zucker, wie Mono- oder Disaccharide, z.B. D-Glucose, D-Fructose, D-Xylose, Maltose oder Saccharose,

Polyole, wie Glycerin, Dulcitol, Mannitol, Sorbit oder Xylit, oder künstliche Süsstoffe, wie Saccharin oder das entsprechende Natrium-, Kalium- oder Calciumsalz, Cyclamat oder das entsprechende Natrium- oder Calciumsalz, Aspartam oder Acesulfam oder dessen Kaliumsalz, ferner Dulcin oder Ammoniumglycyrrhizinat.

5 Die Aufgabe der Stabilisatoren von Suspensionen besteht darin zu gewährleisten, dass die entnommenen Einzeldosen einen konstanten Wirkstoffgehalt aufweisen. Entsprechende Stabilisatoren sind z.B. anorganische Stabilisatoren von Suspensionen, z.B. kolloidale Silicate mit hohem Aluminium- und Magnesiumanteil, wie Bentonite, Veegum oder Gelwhite, kolloidale Kieselsäure, z.B. Aerosil® (Degussa), Cabosil® (Cabot), organische Stabilisatoren, z.B. Quellmittel, wie Alginate, z.B. Natriumalginat, Kaliumalginat oder  
 10 Propylenglycolalginat, Gummi arabicum, Tragant, Karaya-Gummi, Sterculia-Gummi, Carageenan, Guar-Gummi oder Agar, synthetische oder halbsynthetische Quellmittel, z.B. 1,2-Epoxidpolymere, insbesondere Ethylenoxidhomopolymere mit einem Polymerisationsgrad von ca. 2 000-100 000, welche z.B. unter dem Handelsnamen Polyox® (Union Carbide) bekannt sind, vorzugsweise quellfähige Celluloseether, z.B. Methyl- oder Ethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose,  
 15 Methyl- oder Ethylhydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose bzw. ein Alkalimetallsalz davon, oder mikrokristalline Cellulose, oder wasserlösliche Polyvinylverbindungen, wie Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon.

Vorteilhaft können den Stabilisatoren Netzmittel zugesetzt werden. Geeignete Netzmittel sind z.B. Sulfosuccinate wie Dihexyl-, Dioctyl- oder Diamylsulfosuccinat, Sulfonate oder Sulfate, z.B. Na-Alkylnapht-  
 20 halinsulfonat, Fettalkoholsulfonate oder Fettalkoholpolyglycolethersulfate, Fettsäurepolyglycolester, z.B. Polyethylenglycolstearate, Polyglycolester von C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Fettalkoholpolyglycolether, z.B. Lauryl-, Cetyl-, Stearyl- oder Oleylalkoholpolyglycolether oder Cetylstearylalkoholpolyglycolether, Polyfettsäureesterpolyglycolether, z.B. Polyethylenglycolsorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat oder -monooleat,  
 25 Saccharosemono- oder -distearat oder Saccharosemonopalmitat, ethoxylierte pflanzliche Öle, z.B. ethoxyliertes Rizinusöl oder hydriertes und ethoxyliertes Rizinusöl, oder Blockpolymerisate, wie Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Polymere.

Die erfindungsgemässen wässrigen oralen pharmazeutischen Zubereitungen von Diclofenac werden je nach Art der Applikationsform beispielsweise wie folgt hergestellt.

30 So wird beispielsweise das Wasser vorgelegt und gegebenenfalls unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 20° bis etwa 100° C, die Hilfs- und Zusatzstoffe eingearbeitet. In diese Grundlage wird dann der Wirkstoff suspendiert. Die Reihenfolge, in der die Bestandteile der erfindungsgemässen Zubereitung vermischt werden, ist jedoch unkritisch.

Zur Herstellung von Sirupen beispielsweise wird dem Wasser das Suspensionsmittel und der entsprechende Suspensionsstabilisator zugesetzt. Gegebenenfalls unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa 50° bis etwa 100° C, werden Süssungsmittel sowie gewünschtenfalls Konservierungsmittel, Antioxidantien, Aromen und/oder Farbstoffe eingearbeitet. Anschliessend wird der Wirkstoff in das Medium  
 35 suspendiert.

Die erfindungsgemässe wässrige orale pharmazeutische Zubereitung kann z.B. zur Behandlung von  
 40 Schmerzzuständen und entzündlichen Prozessen verwendet werden.

Die Erfindung betrifft insbesondere auch die in den Beispielen beschriebenen Zubereitungen bzw. Herstellungsverfahren.

Die nachfolgenden Beispiele dienen lediglich der Erläuterung der vorstehend beschriebenen Erfindung; sie sollen diese jedoch in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken.

45

50

55

## Beispiel 1: Sirup, enthaltend 1 Gew.-% Diclofenac.

## Zusammensetzung:

Diclofenac (freie Säure)	1,00 g
Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 G)	0,50 g
Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel RC 591)	1,20 g
Sorbit-Lösung	25,00 g
Sorbinsäure	0,05 g
Vitamin C	0,10 g
Zitronensäure	0,20 g
Saccharin-Natrium	0,06 g
Wasser entmineralisiert	71,89 g
	<u>100,00 g</u>
pH-Wert:	2,9

## Herstellung:

In das vorgelegte Wasser wird mit einem hochtourigen Mixer Avicel suspendiert, Natrosol dazugemischt und ca. 1 Std. ausquellen gelassen. Sorbit-Lösung und Sorbinsäure werden dazugegeben und unter Rühren auf ca. 85° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden nacheinander Vitamin C, Zitronensäure und Saccharin unter Rühren darin gelöst. Mit dem Mixer wird der Wirkstoff darin suspendiert und das Gemisch anschliessend entlüftet.

## Beispiel 2: Sirup enthaltend 1 % Diclofenac:

Diclofenac (freie Säure)	1,0 g
Saccharose	40,0 g
Agar Pulver	0,3 g
Sorbinsäure	0,1 g
Vitamin C	0,1 g
Zitronensäure 1 AQ	0,2 g
Dinatriumphosphat 2 AQ	0,08 g
Zitronenaroma	0,1 g
Wasser entmineralisiert	58,12 g
	<u>100,00 g</u>
pH-Wert:	3,2

## Herstellung:

Das Wasser wird auf ca. 90° C erwärmt und darin Sorbinsäure gelöst. Anschliessend wird Agarpulver eingestreut und mit einem hochtourigen Mixer dispergiert. Nun wird ca. 30 Minuten bei 90° C ausquellen gelassen. Die Saccharose wird zugegeben und unter Rühren gelöst. Nach Abkühlen auf ca. 40° C werden nacheinander Zitronensäure, Dinatrium phosphat und Vitamin C zugegeben und gelöst. Nach Zugabe des Aromas wird mit einem kleinen Teil der Grundlage der Wirkstoff angerieben und dann in dem Rest der Grundlage verteilt.

## Beispiel 3: Mixtur enthaltend 1 % Diclofenac.

Diclofenac (freie Säure)	1,0 g
Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 G)	0,5 g
Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel RC 591)	1,2 g
Sorbinsäure	0,1 g
Vitamin C	0,1 g
Zitronensäure 1 AQ	0,2 g
Saccharin-Natrium	0,06 g
Dinatriumphosphat 2 AQ	0,08 g
Zitronenaroma	0,1 g
Wasser entmineralisiert	97,16 g
	<u>100,00 g</u>
pH-Wert:	3,2

Herstellung:

In 50 g Wasser wird mit einem hochtourigen Mixer Avicel dispergiert, Natrosol dazugemischt und ca. 1 Stunde ausquellen gelassen. Das restliche Wasser (47,16 g) wird auf ca. 60 °C erhitzt und darin die Sorbinsäure gelöst. Nach Abkühlen auf 40 °C werden nacheinander Saccharin-, Zitronensäure, Dinatriumphosphat und Vitamin C zugegeben und gelöst. Diese Lösung wird mit der Avicel-Dispersion vermischt. Nach Zugabe des Aromas wird mit einem kleinen Teil der Grundlage der Wirkstoff angerieben und dann in dem Rest der Grundlage verteilt.

## Beispiel 4: Tropfen enthaltend 1 % Diclofenac:

Diclofenac (freie Säure)	1,0 g
Meyprogat 150 (Guar Gummi)	0,5 g
Sorbit-Lösung	50,0 g
Sorbinsäure	0,1 g
Vitamin C	0,1 g
Zitronensäure 1 AQ	0,2 g
Dinatriumphosphat 1 AQ	0,08 g
Zitronenaroma	0,1 g
Wasser entmineralisiert	47,92 g
	<u>100,00 g</u>
pH-Wert:	3,1

Herstellung:

Das Wasser wird auf ca. 90 °C erwärmt und darin Sorbinsäure gelöst. Meyprogat wird eingestreut und mit einem hochtourigen Mixer dispergiert. Anschliessend wird ca. 30 Minuten bei 90 °C ausquellen gelassen. Dann wird Sorbit-Lösung zugegeben. Nach Abkühlen auf ca. 40 °C werden nacheinander Zitronensäure, Dinatriumphosphat und Vitamin C zugegeben und unter Rühren gelöst. Nach Zugabe des Aromas wird mit einem kleinen Teil der Grundlage der Wirkstoff angerieben und dann in dem Rest der Grundlage verteilt.

## Beispiel 5: Sirup, enthaltend 1 Gew.-% Diclofenac.

Diclofenac (freie Säure)	1,00 g
Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 G)	0,50 g
Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel RC 591)	1,20 g
Sorbit-Lösung	25,00 g
Sorbinsäure	0,05 g
Vitamin C	0,60 g
Zitronensäure	1,00 g
Saccharin-Natrium	0,06 g
Wasser entmineralisiert	70,59 g
	<u>100,00 g</u>
pH-Wert:	2,3

Herstellung:

In das vorgelegte Wasser wird mit einem hochtourigen Mixer Avicel suspendiert, Natrosol dazugemischt und ca. 1 Std. ausquellen gelassen. Sorbit-Lösung und Sorbinsäure werden dazugegeben und unter Rühren auf ca. 85° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden nacheinander Vitamin C, Zitronensäure und Saccharin unter Rühren darin gelöst. Mit dem Mixer wird der Wirkstoff darin suspendiert und das Gemisch anschliessend entlüftet.

## Beispiel 6: Sirup, enthaltend 1 Gew.-% Diclofenac.

Diclofenac (freie Säure)	1,00 g
Hydroxyethylcellulose (Natrosol 250 G)	0,50 g
Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel RC 591)	1,20 g
Sorbit-Lösung	25,00 g
Vitamin C	0,60 g
Zitronensäure	1,00 g
Methylparaben	0,12 g
Propylparaben	0,05 g
Saccharin-Natrium	0,06 g
Wasser entmin.	70,49 g
	<u>100,00 g</u>
pH-Wert:	3,0

Herstellung:

In das vorgelegte Wasser wird mit einem hochtourigen Mixer Avicel suspendiert, Natrosol dazugemischt und ca. 1 Std. ausquellen gelassen. Sorbit-Lösung und Sorbinsäure werden dazugegeben und unter Rühren auf ca. 85° erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden nacheinander Vitamin C, Zitronensäure und Saccharin unter Rühren darin gelöst. Mit dem Mixer wird der Wirkstoff darin suspendiert und das Gemisch anschliessend entlüftet.

Ansprüche

1. Wässrige orale pharmazeutische Zubereitung von Diclofenac, dadurch gekennzeichnet, dass ein pH-Bereich gewählt wird, in dem der Wirkstoff die geringste Wasserlöslichkeit aufweist und dass Diclofenac in suspensierter Form vorliegt.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffkonzentration etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-%, insbesondere etwa 1 bis etwa 5 Gew.-%, beträgt.
3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Bereich zwischen etwa 2 und etwa 3,5, insbesondere etwa 2,5 und etwa 3,5 liegt.
- 5 4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert durch Zitronensäure eingestellt wird.
5. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert durch Zitronensäure/Phosphat-Puffer eingestellt wird.
6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie pharmazeutisch  
10 verwendbare Hilfs- und Zusatzstoffe ausgewählt aus Konservierungsmittel, Antioxidantien, Aromen, Farbstoffe, Süßungsmittel, Suspensionsmittel und Netzmittel enthält.
7. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Konservierungsmittel Benzoesäure oder deren Salze, 4-Hydroxybenzoesäureester, Phenole, Phenylniederalkanole, quartäre Ammoniumhalogenide oder Sorbinsäure enthält.
- 15 8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie Sorbinsäure enthält.
9. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Antioxidans Cystein, Ascorbinsäure oder deren Ester oder einen Gallussäureester enthält.
10. Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie Ascorbinsäure enthält.
11. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Süßungsmittel ein Mono- oder  
20 Disaccharid, Polyol oder einen künstlichen Süßstoff enthält.
12. Zubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Suspensionsstabilisator kolloidale Silicate mit hohem Aluminium- und Magnesiumanteil, kolloidale Kieselsäure, Quellmittel, quellfähige Celluloseether, Carboxymethylcellulose bzw. ein Alkalimetallsalz davon, mikrokristalline Cellulose oder wasserlösliche Polyvinylverbindungen enthält.
- 25 13. Zubereitung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie Hydroxyethylcellulose und/oder Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose oder Agar oder Guar Gummi enthält.
14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 - 13 in Form von Tropfen, Mixtur, Saft oder Sirup.
15. Zubereitung nach Anspruch 14 in Dosiseinheitsform.
16. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen oralen pharmazeutischen Zubereitung von Diclofenac  
30 nach einem der Ansprüche 1 - 15, dadurch gekennzeichnet, dass man Diclofenac in Wasser suspendiert, den pH-Wert durch Säure bzw. Puffersystem einstellt und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Hilfs- und Zusatzstoffe beimischt.
17. Verfahren zur Stabilisierung von Diclofenac in wässrigem Medium, dadurch gekennzeichnet, dass man Diclofenac in Wasser suspendiert und den pH-Wert durch Säure bzw. Puffersystem so einstellt, dass  
35 der Wirkstoff die geringste Wasserlöslichkeit aufweist.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung wässriger oraler pharmazeutischer Zubereitungen von Diclofenac, dadurch  
40 gekennzeichnet, dass man Diclofenac in Wasser suspendiert, ein pH-Bereich gewählt wird, in dem der Wirkstoff die geringste Wasserlöslichkeit aufweist und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbare Hilfs- und Zusatzstoffe beigemischt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff in einer Konzentration von etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-%, insbesondere etwa 1 bis etwa 5 Gew.-%, einarbeitet.
- 45 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen pH-Bereich von etwa 2 und etwa 3,5, insbesondere etwa 2,5 und etwa 3,5 einstellt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert durch Zitronensäure eingestellt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert durch  
50 Zitronensäure/Phosphat-Puffer eingestellt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, dass man pharmazeutisch verwendbare Hilfs- und Zusatzstoffe ausgewählt aus Konservierungsmittel, Antioxidantien, Aromen, Farbstoffe, Süßungsmittel, Suspensionsmittel und Netzmittel einarbeitet.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Konservierungsmittel Benzoesäure oder deren Salze, 4-Hydroxybenzoesäureester, Phenole, Phenylniederalkanole, quartäre Ammoniumhalogenide oder Sorbinsäure einarbeitet.
- 55 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man Sorbinsäure einarbeitet.
9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Antioxidans Cystein, Ascorbin-

säure oder deren Ester oder einen Gallussäureester einarbeitet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man Ascorbinsäure einarbeitet.

11. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Süßungsmittel ein Mono- oder Disaccharid, Polyol oder einen künstlichen Süßstoff einarbeitet.

5 12. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Suspensionsstabilisator kolloidale Silicate mit hohem Aluminium- und Magnesiumanteil, kolloidale Kieselsäure, Quellmittel, quellfähige Celluloseether, Carboxymethylcellulose bzw. ein Alkalimetallsalz davon, mikrokristalline Cellulose oder wasserlösliche Polyvinylverbindungen einarbeitet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man Hydroxyethylcellulose und/oder Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose oder Agar oder Guar Gummi einarbeitet.

10 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 13, dadurch gekennzeichnet, dass man die Zubereitung in Form von Tropfen, Mixtur, Saft oder Sirup bereitstellt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass man die Zubereitung in Dosiseinheitsform bereitstellt.

15 16. Verfahren zur Stabilisierung von Diclofenac in wässrigem Medium, dadurch gekennzeichnet, dass man Diclofenac in Wasser suspendiert und den pH-Wert durch Säure bzw. Puffersystem so einstellt, dass der Wirkstoff die geringste Wasserlöslichkeit aufweist.

20

25

30

35

40

45

50

55





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 81 0825

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	GB-A-2 134 529 (CIBA-GEIGY) ---		A 61 K 31/19 A 61 K 31/205
A	FR-A-2 315 948 (GABA) ---		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 93, Nr. 24, 15. Dezember 1980, Seite 312, Zusammenfassung Nr. 225578q, Columbus, Ohio, US; C. LARSEN et al.: "Kinetics of the acid-catalyzed cyclization of diclofenac to an indolinone in aqueous solution", & ARCH. PHARM. CHEM., SCI. ED. 1980, 8(3), 100-108 -----		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 19-03-1990	Prüfer STIENON P.M.E.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPF FORM 1503 01.82 (P0403)

BEST AVAILABLE COPY

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**BEST AVAILABLE COPY**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**